

Brugada 型心電図を呈する症例に対するピルジカイニド負荷前後での心電図変化と心室遅延電位による検討

手塚尚紀* 野呂真人* 久次米慎吾* 森山明義*
沼田綾香* 熊谷賢太* 酒井 毅* 中江武志*
坂田隆夫* 杉 薫*

Brugada 症候群において、ハイリスク群の正確な抽出に有用な検査方法はいまだ確立されていない。そこで、臨床症状の有無に関係なく、Brugada 型心電図を呈する症例 65 例を対象に、Na⁺チャンネル遮断薬であるピルジカイニド 1 mg/kg/10 min を静注し検討した。Wildeらのtype分類に基づき、type 2または3から明らかにtype 1へと変化した症例および負荷前にtype 1であった症例を心電図陽性と定義した。また静注直後に、非観血的検査として心室脱分極異常を表す心室遅延電位(LP)を記録し、それらの陽性率を検討した。心電図が陽性の症例は65例中23例(35%)であった。ピルジカイニド静注前後のLPの変化は以下のとおりであった。LP(-)→(+)⁺37例(57%)、(+)⁺→(+)⁺13例(20%)、(-)⁻→(-)⁻15例(23%)、(+)⁺→(-)⁻0例であり、ピルジカイニド静注後のLP陽性率は77%と高率であった。また、65例のうち電気生理検査(EPS)まで施行した症例は20例(31%)で、うち17例(85%)において心室細動(VF)が誘発された。この17例において、ピルジカイニド静注後のLP陽性例は17例(100%)であったのに対し、著明なtype 1への心電図変化を伴ったものは8例(47%)であった。ピルジカイニド静注による変化の検討から、心電図変化例(type 1ST上昇を示す症例)よりもLP陽性への変化を示す症例においてVFの誘発が高く、心事故を高率に生じる可能性が示唆された。

Keywords

- Brugada 症候群
- ピルジカイニド
- 心室遅延電位
- 心室細動

* 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科
(〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6)

I. はじめに

Brugada 型心電図を呈する症例に対して、Na⁺チャンネル遮断薬を負荷した場合、右前胸部誘導(V₁₋₃)において、より顕著にcoved型心電図を示す症例が多い。一方、記録時間や記録肋間の違いにより出現

Late potentials and electrocardiographic changes after administration of pilsicainide in patients with Brugada like electrocardiogram
Naoki Tezuka, Mahito Noro, Shingo Kujime, Akiyoshi Moriyama, Ayaka Numata, Kenta Kumagai, Tsuyoshi Sakai, Takeshi Nakae, Takao Sakata, Kaoru Sugi

しない場合があったり¹⁾、心電図変化の判定があいまいであるなどの問題がある。Brugada症候群の予後因子として、既往歴、家族歴があげられるが、他の検査で、特に非侵襲的な予後判定方法の確立が望まれている。そこで無症候、有症候を問わずBrugada型心電図を呈する症例において、Ic群抗不整脈薬の静注による予後予測を踏まえたhigh risk群抽出診断の方法を試みた。

II. 対象ならびに方法

対象

2000年2月から2005年9月の間に、Brugada型心電図を呈した基礎心疾患のない連続65例を評価対象とした。無症候性患者は26例であり、有症候性患者は39例であった。有症候性の定義として突然死の家族歴、および失神や心室細動(VF)の既往患者とした。突然死の家族歴患者は8例であり、失神やVFの既往歴を有した患者は36例であった。平均年齢は 51 ± 16 歳で、男性は61例であり女性は4例であった。

方法

Brugada型心電図を示す症例を無症候・有症候を問わずに連続にエントリーした。同意を確認後に純粋なNa⁺遮断薬であるピルジカイニドを1 mg/kg ; 10 mg/minで静脈投与し、その前後で12誘導心電図および心室遅延電位(LP)を記録測定した。必要と思われる症例にはインフォームドコンセントが得られる限り電気生理検査(EPS)を行い心室性不整脈(VT/VF)の誘発試験を行った。長期にわたり不整脈イベントを追跡調査した。

心電図の陽性基準

Wilde等が報告したconsensus report²⁾を用いて行った。ピルジカイニドの投与を行い、type 2もしくはtype 3がtype 1に変化した場合を陽性とした。また負荷前にtype 1であった場合も陽性とした。

心室遅延電位の陽性基準

Arrhythmia Research Technology社製model 1200EPX unitを用いた。Simsonらの方法に準じてFrank X, Y, Z誘導にて行い、フィルターは40～

250 Hzのband pass filterを使用した。

指標は

1) フィルター化されたQRSの長さ(total filtered QRS duration ; f-QRS)

2) QRS終末部の40 μ V以下の持続時間(under 40 μ V duration ; LAS₄₀)

3) QRS終末部40 msのlast 40 ms root mean square voltage ; RMS₄₀)

の3つとし、陽性基準はf-QRSが130 ms以上、LAS₄₀が40 ms以上、RMS₄₀が15 μ V以下で3つの指標を満たした場合を陽性とした。

電気生理検査(EPS)

EPSは心室頻回刺激法および3連発までのプログラム心室早期刺激法を用いた。心室頻回刺激法は1 : 2伝導まで、早期刺激の連結期は心室筋不応期までとし、刺激部位は2カ所(右室心尖部および流出路)から行い、基本刺激周期は600 msおよび400 msとした。誘発不能の場合はピルジカイニド1 mg/kgまたはエドロホニウム0.2 mg/kgの静注下で心室刺激を行った。

III. 結 果

ピルジカイニド負荷前後における心室遅延電位の各指標の変化

ピルジカイニド負荷前後におけるLPの各指標の変化は負荷前にf-QRSは110.4 ms, RMS₄₀は30.6 μ V, LAS₄₀は34.3 msであったが、負荷後にf-QRSは127.3 msと延長, RMS₄₀は19.1 μ Vと減少, LAS₄₀は45.6 msと延長し統計学上の有意差(P = 0.0001)を認めた。

ピルジカイニド負荷前後の心室遅延電位と心電図変化

LPにおいてピルジカイニド負荷前に陰性例が陽性に変化した症例は37例(57%)であった。陽性例が陽性のまま変化しなかった症例は13例(20%)であり、計50例(77%)が負荷後に陽性であった。ピルジカイニド負荷前に陰性例で陰性のまま変化しなかった症例は15例(23%)であり、陽性例が陰性と

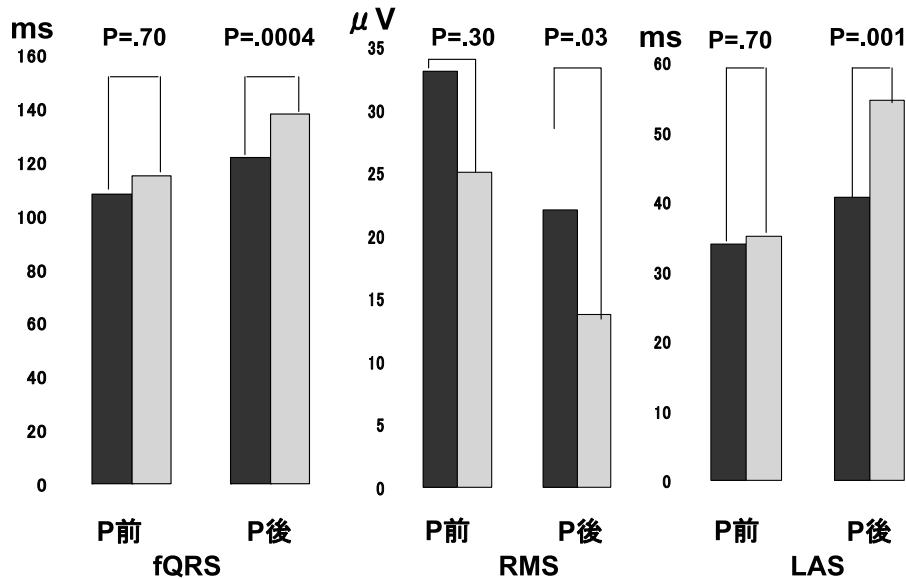


図1 type 1心電図に変化した例と変化のなかった例の2群間における心室遅延電位の各指標の変化

黒：心電図変化なし群 グレー：心電図変化群

P：ピルジカイニド負荷，f-QRS：total filtered QRS duration，LAS₄₀：under 40 μV duration RMS₄₀：last 40 ms root mean square voltage

なった症例は一例も認めなかった。それに対し心電図の変化でtype 2, 3がtype 1へ変化した症例は65例中23例(35%)であり，LPと比較し低値であった。

ピルジカイニド負荷後の心電図変化群と無変化群の比較

type 1心電図に変化した群と変化のなかった群の2群に分け，LPの各指標の変化を示す(図1)。心電図変化群では無変化群に比べ各指標の変化が著明になり，特にf-QRSの延長およびLASの延長は統計学上の有意差(P = 0.0004, P = 0.001)を認めた。

VT/VFの誘発

EPSが施行された患者は65例中20例(31%)であった。薬物負荷なしでの誘発は4例であり，エドロホニウム負荷での誘発は1例，ピルジカイニド負荷での誘発は12例で，合計20例中17例(85%)にVFが誘発された。誘発部位は右室心尖部が8例，右室流出路が9例であり，誘発部位での違いはなかった。誘発された17例中では，薬物負荷でtype 1への心電図変化患者は8例(47%)であるのに対しLP陽性患者

は17例(100%)であった。VFの誘発例と非誘発例の2群間におけるLPの各指標の変化を示す(図2)。LAS₄₀に関して誘発群で非誘発群に比較し統計学上の有意差(P = 0.05)を認めた。

IV. 考 案

Antzelevitchらの報告³⁾では，無症候性Brugada症候群において自然状態でtyp 1を示す症例で，EPSによりVT/VFの誘発された症例に対する植込み型除細動器(ICD)の適応はclass II aとしている。それに対しNa⁺チャンネル負荷後にtype 1を示す症例ではEPSでVT/VF誘発されたとしてもICDの適応はclass II bである。しかしBrugadaらは持続性VT/VFが誘発された無症候性の心事故発生率は一年間で5%と報告している⁴⁾。本研究での結果では85%でVT/VFが誘発されており，その中でピルジカイニド負荷によるtyp 1への心電図変化患者は47%でほぼ半数であるのに対し，全例がLPは陽性であった。

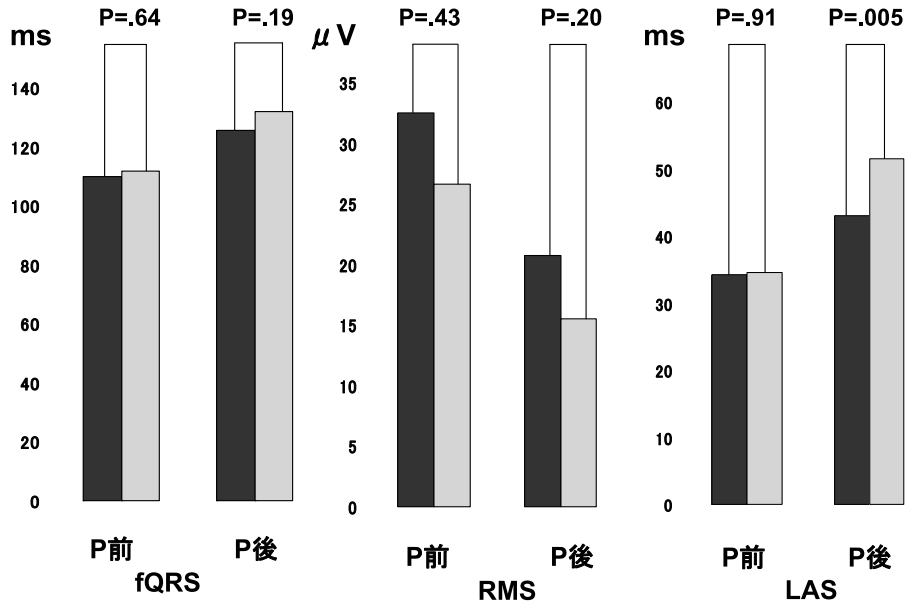


図2 心室細動の誘発例と非誘発例の2群間での心室遅延電位の各指標の変化
 黒：非誘発群 グレー：誘発群

表1 ピルジカイニド負荷前後の心室遅延電位と心電図変化

LP	Pilsicainide負荷前	Pilsicainide負荷後	症例数
	(-) → (+)	(+)	37例(57%)
	(+) → (+)	(+)	13例(20%)
	(-) → (-)	(-)	15例(23%)
	(+) → (-)	(-)	0
計)			65例(100%)

ECG変化	Pilsicainide負荷によりtype I 心電図を示した
Type 2,3 → Type 1	あり 23例(35%)
	なし 42例(65%)

また多くのBrugada症候群患者においては加算平均心電図で陽性を示すことが知られている⁵⁾。自然状態でのtyp 1症例およびEPSでのVF誘発症例ではピルジカイニド負荷により著明にLPが変化した。このことにより自然状態でのtyp 1症例およびEPSでのVF誘発症例では心事故を高率に生じる可能性が示唆された。Brugada症候群において、ピルジカイニド負荷によるLPの変化は心電図変化よりも突

然死ハイリスク群の的確な初期抽出に役立つ非観血的な方法になり得る可能性が高いと思われた。ただし、Brugada型心電図を示さず器質的心疾患のない症例におけるピルジカイニド負荷の成績は明らかではないため、ピルジカイニド負荷の影響についてさらに検討を要すると考えられた。

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA ; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2514 ~ 2519
- 3) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 4) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 5) Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, Nagase S, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circulation Journal*, 2003 ; 67 : 312 ~ 316